Original Articles Korean Circulation J 2000;30(11):1417-1422

혈관 미주신경성 실신 환자에서 24시간 활동 심전도상 심박동수 변이의 분석

연세대학교 의과대학 내과학교실 심장내과
강태수 · 김동주 · 권혁문 · 김인재 · 변기현 · 강석민
홍범기 · 김동수 · 최의영 · 이준희 · 박운형 · 김현승

Analysis of Heart Rate Variability in 24-Hour Holtor Monitoring of Patients with Vasovagal Syncope

Tae Soo Kang, MD, Dong Joo Kim, MD, Hyuck Moon Kwon, MD, Ki Hyun Byun, MD, In Jai Kim, MD, Seok-Min Kang, MD, Bum-Kee Hong, MD, Dongsoo Kim, MD, Eui Young Choi, MD, Jun Hee Lee, MD, Woon Hyoung Park, MD and Hyun-Seung Kim, MD
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: Syncope is defined as a sudden temporary loss of consciousness associated with a loss of postural tone with spontaneous recovery. It is a common clinical problem with complex and heterogeneous etiologies, but vasovagal syncope is the main cause of unexplained syncope. Bradycardia and hypotension by transient dysfunction of cardiac autonomic nervous system have been cited as the main pathophysiology of the vasovagal syncope. Therefore, we studied whether analysis of heart rate variability (HRV) by 24-hour ambulatory ECG monitoring would reflect autonomic imbalance between cardiac sympathetic and vagal efferent activity in the patients of vasovagal syncope. **Materials and Method**: 45 patients (male=22, female=23, mean age=42.2±14 years) with syncope were enrolled, and divided into 2 subgroups according to the results of head-up tilt test: head-up tilt test positive (group S1) and negative (group S0). A sex-matched control group consisted of 9 healthy volunteers (male=3, female=6, mean age=41±6 years, Group C). The 24-hour ambulatory ECG monitoring was performed in all groups, and R-R intervals were analyzed by time- and frequency-domain methods. The time-domain measurements of HRV were mean NN (mean of all coupling intervals between normal beat), ASDNN (mean of the standard deviations of all normal R-R intervals for 5-minute segments of the entire recording), SDNN (standard deviation of all normal R-R intervals over 24 hours), SDANN (standard deviation of average R-R intervals in all 5 minutes segments of the entire recording), rMSSD (square root of the mean squared differences of successive R-R interval) and pNN50 (percent of differences between adjacent normal R-R intervals more than 50ms during 24 hours), and frequency-domain measurements were low frequency (LF), high frequency (HF) components and LF/HF ratio. **Results**: The LF/HF ratio was significantly higher in syncope patients with positive results of head-up tilt test and syncope patients with negative results than in control ($p<0.05$). The LF, HF, mean NN, ASDNN, SDNN, SDANN, rMSSD, and pNN50 were not significantly different among these three groups. **Conclusion**: These results suggest that

논문접수일 : 1999년 9월 17일
심사완료일 : 2000년 12월 19일
교신저자 : 권혁문, 135 - 270 서울 강남구 도곡동 146 - 92 연세대학교 의과대학 내과학교실 심장내과
전화 : (02) 3497 - 3330 · 전송 : (02) 573 - 0112
E - mail : kwonhm@yumc.yonsei.ac.kr

the cardiac autonomic nervous system in patients with vasovagal syncope has sympathetic-activated balanced without changes of total power of both sympathetic and parasympathetic components. **(Korean Circulation J 2000;30(11):1417-1422)**

KEY WORDS : Heart rate variability · Frequency-domain analysis · Time-domain analysis · Vasovagal syncope.

서 론

실신은 기립성 긴장도(postural tone)의 소실과 동반되어 나타나는 순간적인 의식의 소실로서, 전기적 또는 화학적 심조율 전환 없이 자연 회복되는 경과를 가지는 것으로 정의할 수 있다.[1-3] 실신은 비교적 흔한 임상증상이나, 혈관 확장형 실신과 같이 일과성 증상으로부터 생명을 위협하는 양상까지 다양한 임상 경과를 가진다. 그러나 지금까지 시도된 여러 가지 검사법에도 불구하고 실신 환자의 13%에서 47.5%는 그 원인을 밝힐 수 없었고,[1)2)4)5)] 실신의 원인적 치료와 그 예후의 예측이 어려운 실정이다.

혈관 미주신경성 실신의 발생기전도 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나, 자율신경의 일시적 불균형으로 인한 저혈압과 서맥이 주된 기전으로 알려져 있다.[6)] 이러한 혈관 미주신경성 실신 환자의 자율신경의 불균형은 갑작스러운 기립위로 체위 변화 시 심실내의 혈류량의 감소로 인해 유발될 수 있다. 심실내의 혈류량의 감소는 보상적 교감신경계의 활성화, 부교감신경계의 활성 저하, 그리고 renin 및 vasopressin의 분비에 의해 유발되지만, 실신 환자에서는 이러한 보상기전이 수 분 내에 중지되고 역행적인 교감신경계의 활성 저하와 부교감신경계의 활성화가 과도하게 나타나 혈압과 심박동수를 감소시켜 실신이 일어난다고 알려져 있다.

이전의 연구에서는 심박동수 변이의 측정이 자율신경계 균형을 반영하는 비침습적 검사방법으로 알려져 왔으나,[7)8)] 심박동수 변이와 실신과의 직접적인 연관성에 대한 연구는 흔하지 않다. 이에 본 연구에서는 기립경사검사상 혈관 미주신경성 실신으로 진단된 환자에서 24시간 활동 심전도 기록을 이용하여 심박동수 변이를 측정하고, 이를 기립경사 검사상 음성인 실신 환자군 및 정상 대조군과 비교하여 자율신경계 균형의 변화와 그 임상적 의미를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 1997년 3월부터 2000년 5월까지 영동 세브란스병원 심장내과에 실신을 주소로 내원하여 병력청취를 포함한 진단적 검사에서 원인을 밝힐 수 없었던 36명과 건강한 9명의 지원자를 각각 환자군(group S)과 정상 대조군(Group C)으로 설정하였다. 실신 환자군은 기립경사검사를 시행하여 양성결과를 보인 혈관 미주신경성실신 환자군(Group S1, 22명)과 음성결과를 보인 실신 환자군(Group S0, 14명)으로 분류하였다.

실신 환자에서 본 연구 대상의 배제 기준은 다음과 같다 : 1) 심부전, 심근경색, 심방세동, 고혈압, 당뇨병, 저혈당, 요독증 등의 과거병력, 2) digitalis나 anticholinergic agent의 투약력, 2) 병력 청취, 이학적 검사, 신경학적 검사상 실신의 원인이 되는 이상소견, 3) 혈액학적 검사(빈혈 : Hb<11 g/dl), 흉부 X-선(좌심실비대, 판막질환), 12-lead 심전도 및 24시간 활동 심전도(동성서맥, 동성빈맥, 방실 전도 장애, 시간당 10개 이상의 심실 조기박동)상 실신의 원인이 되는 이상소견, 4) 체위성 저혈압(기립시 수축기 혈압감소>30 mmHg), 5) 경동맥동 과민증후군(경동맥동 마사지시 심정지>3 seconds, 또는 수축기 혈압감소>50 mmHg), 6) 갑상선 질환 등 내분비계 질환 7) 정신질환(불안 장애, 우울증, 공황장애, 신체화 장애 등).

방 법

기립경사검사

기립경사검사는 심혈관계에 영향을 미치는 모든 약물을 중단하고, 6시간에서 10시간 동안 금식 후 시행하였다. 발판이 부착된 경사 테이블에 환자의 가슴과 양 무릎을 벨트로 고정한 후, 3-lead 심전도와 수은식 혈압계를 부착하였다. 앙와위로 10분간 안정 후 기저혈압

과 심박동수를 측정하고, 경사 테이블을 80°로 세운 후 30분간, 2분 간격으로 혈압과 심박동수 및 심전도를 측정하였다. 30분간의 기립경사 검사에서 실신이나 실신 전단계 증상이 발생하지 않으면, 다시 앙와위로 전환하여 혈압과 심박동수가 정상으로 회복된 후 isoproterenol 유발시험을 실시하였다. Isoproterenol의 정맥내 주입속도는 1 g/min로 시작하였고, 매 3분마다 1 g/min씩 증량하여 최고 5 g/min까지 주입하였다. Isoproterenol 주입 중 목표 심박동수의 125%에 도달하면, 다시 경사 테이블을 80° 경사로 20분간 유지하면서 1분 간격으로 혈압, 심박동수 및 심전도를 측정하였다. 기립경사검사나 isoproterenol 유발검사 중 저혈압 또는 서맥을 동반한 실신이 발생하면, 즉시 환자를 앙와위로 전환 후 혈압과 심박동수가 정상으로 회복될 때까지 관찰하였다.

기립경사검사의 양성반응은 (1) 혈관 확장형(vasodepressive type) : 양성반응이면서 심박동수의 변동이 없거나 증가한 경우, (2) 심장 억제형(cardioinhibitory type) : 양성반응이면서 3초 이상의 심정지나 실신 발생전의 선행 심박동수에 비해서 20%이상 심박동수가 감소하는 경우, (3) 혼합형(mixed type) : 혈압저하와 심박동수의 저하가 동시에 나타날 때로 분류하였다.

24시간 활동 심전도

모든 대상군에서 정상적인 일상생활을 하면서 2-channel 심전도 기록기(Marquette 8500, Marquette electronics, WI, USA)를 이용하여 24시간 활동 심전도를 시행하였으며, 이에 대한 분석은 Marquette 분석기(MARS 8000, Marquette electronics, WI, USA)를 이용하여 분석하였다. Artifact를 방지하기 위해 R-R 간격의 표본추출을 통해 신호의 질을 평가하였으며, 기록된 주기의 5% 이상 artifact가 존재할 경우 그 기록은 배제하였다. 또한 심박동수 변이의 분석에 artifact나 조기박동 등이 포함되는 것을 방지하기 위하여 선행하는 R-R 간격의 120% 이상, 혹은 80% 이하인 모든 R-R 간격은 제거하도록 분석기의 환경을 설정하였다. R-R 간격의 시간영역 분석과 스펙트럼 분석은 fast-Fourier transform(FFT)방법을 이용한 Marquette사의 분석 소프트웨어를 사용하였다.

심박동수 변이 지표 분석

모든 대상군의 24시간 활동 심전도 결과로부터 분석 소프트웨어를 이용하여 여러 지표들을 산출하였다. 먼저 주파수영역 분석(스펙트럼 분석)은 각 1시간마다 5분간의 블록자료에 대해 분석하여, 저주파수 영역(low frequency component : 0.04 0.15 Hz), 고주파수 영역(high frequency component : 0.15 0.4 Hz), 저주파수 스펙트럼의 고주파수 스펙트럼에 대한 비율(low to high frequency ratio, LF/HF ratio)과 특정 주파수영역의 스펙트럼 밀도값(power spectral density, $msec^2$)을 산출하였다. LF/HF ratio는 교감-미주신경계간의 상호작용의 척도로서, 이 값이 높을 경우 교감신경계의 항진을 나타낸다고 알려져 있다.[7)8)] 시간영역 분석에서는 mean NN(mean of all coupling intervals between normal beats ; 정상 심박동간 R-R 간격들의 평균), SDNN(standard deviation of all normal R-R intervals over 24 hours ; 24시간동안 정상 R-R 간격의 표준편차), SDANN(standard deviation of average R-R intervals in all 5 minutes segments of the entire recording ; 전체 분석기간 동안 매 5분 간격으로 총 288개의 평균 R-R 간격의 표준편차), ASDNN (mean of the standard deviations of all normal R-R intervals for 5-minute segments of the entire recording ; 전체 분석기간 동안 매 5분 간격의 정상 R-R 간격에 대한 표준편차의 평균), pNN50(percent of differences between adjacent normal R-R intervals more than 50 ms during 24 hours ; 연속되는 두 쌍의 R-R 간격의 차이가 50 ms 이상 되는 R-R 간격의 확률), rMSSD(square root of the mean sq-uared differences of successive R-R intervals ; 연속되는 두 쌍의 R-R 간격의 차이들에 대한 제곱 평균의 제곱근)와 24시간동안 시간별 R-R 간격의 변화를 비교하였다. 주파수영역 분석과 시간영역 분석의 지표들 중에 저주파수 영역값과 ASDNN, 그리고 고주파수 영역값과 rMSSD, pNN50은 근본적으로 동일한 것이다.[10)] 주파수영역의 지표 중 저주파수 영역값은 미주신경 조절하의 교감신경의 활동을 표현하고 고주파수 영역값은 부교감신경의 활동을 표현하며, 시간영역의 지표 중 rMSSD, pNN50등은 심장의 미주신경 지배양상을 표현한다고 알려져 있다.[11-12)]

통계적 분석

모든 측정치는 평균표준편차로 표시하였고, 통계분석

Table 1. The comparison of frequency-domain and time-domain measures

	Syncope		Control	*p Value*		
	S1 (n=22)	S0 (n=14)	C (n=9)	S1 vs. S0	S1 vs. C	S0 vs. C
Frequency parameters						
LF ($msec^2$)	21.4± 8.8	28.0±21.0	17.7± 6.4	0.24	0.26	0.19
HF ($msec^2$)	4.1± 7.9	14.4± 8.6	14.6± 5.6	0.92	2.85	0.93
LF/HF	1.6± 0.3	1.9± 0.9	1.2± 0.1	0.19	0.01	<0.01
Time parameters						
Mean NN (msec)	851.7±111.8	831.9±54.4	816.0±106.3	0.58	0.42	0.71
SDNN (msec)	141.5± 47.6	124.1±39.9	151.0± 25.0	0.26	0.57	0.63
SDANN (msec)	135.1± 38.1	107.6±37.2	140.8± 36.7	0.70	0.11	0.63
ASDNN (msec)	58.5± 14.3	54.5±15.4	55.0± 15.9	0.43	0.54	0.94
RMSSD (msec)	30.7± 10.4	28.9±10.2	36.3± 12.8	0.63	0.20	0.14
PNN50 (%)	10.2± 9.2	8.9± 8.0	15.1± 10.0	0.67	0.19	0.11

Values are expressed as mean±SD
S1 : Syncope patient with positive HUT test S0 : Syncope patient with negative HUT test

은 SPSS for Window(version 8.0) 통계 프로그램을 이용하였다. 비연속 변수의 검증은 chi - square test를, 연속 변수의 검증은 one - way ANOVA test를 이용하였다. 사후 검증으로 Bonferroni test와 Scheffe test를 이용하여 각 군간의 통계적 유의성을 검증하였다. p 값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

기립경사검사 양성인 혈관 미주신경성실신 환자군(S1군)과 기립경사 검사 음성인 실신 환자군(S0군) 및 정상 대조군(C군)간 성별과 연령은 차이가 없었다. S1군의 경우 혼합형이 15명으로 가장 많았고, 심장억제형 및 혈관확장형은 각각 5 및 2명이었다.

24시간 심박동수 변이의 비교 분석상, LF/HF ratio의 경우만 S1군(1.6±0.3)과 S0군(1.9±0.9)이 C군(1.2±0.1)에 비해 통계적으로 유의하게 증가되어 있었고($p<0.05$), 저주파수 영역값, 고주파수 영역값, mean NN, SDNN, SDANN, ASDNN, rMSSD 및 pNN50 등은 각 군간 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

고 찰

실신환자의 진단적 검사로 기립경사 검사와 24시간 활동 심전도 등이 있지만, 기립경사 검사는 검사 방법상의 차이로 인해 위양성율과 위음성율의 차이가 많고, 24시간 활동 심전도는 대부분 환자에서 심전도 기록 중 증상의 유발이 없어 진단율이 낮은 것으로 알려져 있다.[25] 그러나 무증상 기간동안의 심전도 기록의 분석은 심한 서맥과 같이 실신과 연관하여 유용한 진단적 단서를 제시할 수 있다.[25] 본 연구에서는 24시간 활동 심전도상 무증상 기간의 R - R 간격의 분석을 통해 기립경사 검사 양성인 미주신경성 실신과 자율신경계의 불균형간의 연관성에 대해 평가하였다.

심장의 맥박과 조율은 부교감신경의 미주신경으로부터 분비된 acetylcholine과 교감신경계에서 분비된 epinephrine 및 norepinephrine을 통해 조절된다.[26] 미주신경과 교감신경은 연속적으로 상호 작용을 하며, 안정시에는 미주신경의 활성이 우세하여 맥박수의 변이는 주로 미주신경의 활성도에 따라 변화한다고 알려져 있다.[27] 현재까지 심박동수 변이와 실신과의 연관성에 관한 연구는 많지 않았고, 특히 실신 환자에서 24시간 심박동수 변이를 측정한 연구는 흔하지 않다. 본 연구에서는 혈관 미주신경성실신 환자군에서 주파수영역의 분석 중[13-15] LF/HF ratio가 기립경사 검사 음성인 원인불명의 실신 환자군과 정상 대조군에 비해 유의하게 높음을 알 수 있었다. 그러나 저주파수 영역값, 고주파수 영역값, mean NN, SDNN, SDANN, ASDNN, rMSSD, 및 pNN50 등은 각 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 저주파수 영역은 심장에 대한 교감신경의 지배를 표현하고 고주파수 영역은 심장에 대한 부교감

신경 지배를 나타내므로, 결국 고주파수에 대한 저주파수의 비는 교감-부교감신경간 상호균형의 척도로 대표될 수 있어 본 결과에 따르면 혈관 미주신경성 실신 환자군에서 교감신경과 미주신경의 상호균형에서 교감신경계의 항진을 보여주고 있다.

하지만 본 결과를 지금까지의 연구와 비교해 보면 기존의 연구들과는 상이한 결과를 보여주고 있다. Pai 등[13]은 실신 환자에서 저주파수 영역값, 고주파수 영역값, rMSSD 및 pNN50을 낮게 보고하였는데, 이는 기립경사검사를 시행치 않은 원인불명의 실신 환자를 대상으로 한 것이어서 본 연구에서의 환자군과 차이가 있다. Lagi 등[14]의 연구에서는 시간영역 분석에서 rMSSD와 pNN50이 미주신경성 실신 환자에서 유의하게 낮게 보고해 본 연구와 차이가 있으나, 주파수영역에 대한 분석이 없어 부교감신경의 활성의 동일한 지표인 고주파수 영역값의 저하를 확인할 수 없었고 LF/HF ratio도 비교할 수 없었다. Pruvot 등[16]의 연구에서는 미주신경성 실신 환자와 정상 대조군간 기저 심박동수 변이 지표에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였으나 이는 기립경사 검사 전 10분간 만의 기저 심박동수 변이를 비교한 것으로, 기립경사 검사 전 24시간 동안 심박동수의 변이를 비교한 본 연구와는 다른 결과를 보였을 것으로 생각된다. Sneddon 등[17]은 기립경사검사 양성인 실신 환자군과 음성인 실신 환자군 간 심박동수 변이에 있어서 유의한 차이가 없었음을 보고하였으나, 정상 대조군과의 비교는 하지 않았고 24시간 동안 심박동수 변이의 측정이 아닌 일시적인 측정으로 양 군을 비교하였다. 또한, 기립경사검사의 양성반응을, 본 연구의 기준보다 더 엄격한 50 mmHg이상의 수축기 혈압감소, 혹은 60회/분 이하의 서맥으로 정의함으로써 상이한 결과를 보였을 것으로 생각할 수 있다. Sheldon 등[15]의 연구에서는 실신 환자군과 정상 대조군간 심박동수 변이 지표들이 유의한 차이를 보였으나, 본 연구와는 달리 LF/ HF ratio를 측정하지 않아 교감-부교감 신경계 상호 균형의 정도를 비교할 수는 없었다[20-21].

기존의 연구에 의하면, 심박동수 변이는 연령과 역상관 관계를 갖고 있고, 그 외에도 당뇨병, 심부전, 급성 심근경색 및 좌심실 비대를 동반한 고혈압 등에서 심박동수 변이가 감소하는 것으로 알려져 있어,[8)18-24] 본 연구에서는 이러한 요소에 의한 영향을 배제하기 위해 상기 질환을 동반한 환자는 제외하였다.

결론적으로, 혈관 미주신경성 실신 환자에서 LF/HF ratio가 증가되어 있어, 교감신경계가 항진된 교감-부교감 신경계간 불균형이 있음을 알 수 있고, 따라서 LF/HF ratio가 혈관 미주신경성 실신의 재발, 약물치료에 따른 효과 및 예후를 예측하는데 하나의 지표가 될 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 향후 교감-부교감 신경계간 불균형이 혈관 미주신경성 실신의 원인인지, 혹은 다른 원인에 의한 이차적 결과인지, 그리고 다른 심박동수 변이 지표들과의 연관 관계 및 임상적 유용성에 대해서는 더욱 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

요 약

연구목적 :

혈관 미주신경성 실신 환자에 대해서 24시간 활동 심전도를 실시하여 심박동수 변이 지표의 분석을 통해 자율신경기능의 변화 유무와 임상적 연관성을 알아 보고자 하였다.

방 법 :

기립경사검사에서 양성인 혈관 미주신경성 실신 환자와 기립경사검사 음성인 실신환자 및 정상인에 대하여 24시간 활동 심전도를 실시한 후 심박동수 변이 지표의 분석을 통해 시간영역 및 주파수영역의 지표들을 각각 비교 분석하였다.

결 과 :

1) 각 군간의 성별에는 유의한 차이가 없었으나, 연령에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

2) 시간영역의 지표와 주파수 영역의 지표 중에서 저주파수 영역의 고주파수에 대한 비가 혈관 미주신경성 실신 환자군(Group S1, 1.6±0.3)과 기립경사검사 음성인 실신 환자군(Group S0, 1.9±0.9)이 정상 대조군(Group C, 1.2±0.1)에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것을 관찰 할 수 있었다($p<0.05$).

3) 그 외의 다른 지표인 저주파수 영역값, 고주파수 영역값, mean NN, SDNN, SDANN, ASDNN, rMS-SD 및 pNN50 등에서는 각 군간 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

24시간 활동심전도를 이용한 심박동수 변이의 분석을 통해 기립경사검사 양성인 혈관미주신경성 실신 환자는 음성인 실신 환자 및 정상 대조군에 비하여 교감 및 부교감신경계 지표의 변동 없이 교감-부교감 신경계간

균형에서 교감신경계의 항진이 있음을 알 수 있었다.

중심 단어 : 심박동수 변이 · 주파수영역 분석 · 시간영역 분석 · 혈관 미주신경성 실신.

REFERENCES

1) Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. *A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. N Engl J Med 1983;309:197-204.*
2) Kapoor WN. *Evaluation and outcome of patients with syncope. Medicine 1990;69:160-75.*
3) Kapoor WN. *Diagnostic evaluation of syncope. Am J Med 1991;90:91-106.*
4) Day SC, Cook F, Funkenstein H, Goldman L. *Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. Am J Med 1982;73:15-23.*
5) Sliverstein MD, Singer DE, Mulley AG, Thibault GE, Barnett GO. *Patients with syncope admitted to medical intensive care units. JAMA 1982;248:1165-9.*
6) Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY. *Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. N Engl J Med 1989;320:346-51.*
7) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA. *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981;213:220-2.*
8) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S. *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. Circ Res 1986;59:178-93.*
9) Kappor MN, Brant N. *Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A non specific test. Ann Intern Med 1992;116:358-64.*
10) Bigger T, Fleiss JL, Steinman RC. *Correlatons among time and frequency domain measures of heart rate variability two weeks after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992;69:891-8.*
11) Takesh T, Ken O, Hirofumi Y, Kiyotaka K, Hisao O. *Heart period variability in patients with variant angina. Am J Cardiol 1996;77:932-6.*
12) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability: standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93:1043-65.*
13) Chi-Hsien Pai, Wei-Hsiung Hu, Kuo-Yang Wang, Chih-Tai Ting. *Measurements of heart rate variability in patients with unexplained syncope. Chin Med J (Taipei) 1995;56: 292-7.*
14) Lagi A, Tamburini C, Cipriani M, Fattorini L. *Vagal control of heart ratevariability in vasovagal syncope: studies based on 24-h electrocardiogram recordings. Clin Auto Res 1997;7:127-30.*
15) Sheldon RS, Wilson W. *Heart rate variability analysis of autonomic tone in patients with neuromediated syncope. Circulation 1991;84(suppl II):II-233.*
16) Pruvot E, Vesin JM, Schlapfer J, Fromer M, Kappenberger L. *Autonomic imbalance assessed by heart rate variability analysis in vasovagal syncope. PACE 1994;17:2201-6.*
17) Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, Haywood GA, Ward DE. *Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: augmented cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. J Am Coll Cardiol 1993;21:1193-8.*
18) Zeigler D, Luax G, Dannehl K. *Assessment of cardiovascular autonomic function: agerelated normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure response. Diabetes Med 1992;9:166-75.*
19) Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ. *Effect of coronary artery disease on parasympathetic cardiovascular reflexes in NIDDM patients. Diabetes Care 1990;13:83-6.*
20) Casolo G, Balli E, Fazi A. *Twenty-four-hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67:1154-8.*
21) Saul JP, Arai YR, Lilly LS. *Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. Am J Cardiol 1988;61:1292-9.*
22) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT. *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59:256-62.*
23) Luria MH, Sapoznikov O, Gilon D. *Early heart rate variability alterations after acute myocardial infarction. Am Heart J 1993;125:676-81.*
24) Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Meyerberg RJ, *et al. Alterations in heart rate variability and its circardian rhythm in hypertension patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. Am Heart J 1993;126:1364-72.*
25) Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, *et al. The duration of Holter monitoring in the patients with syncope: is 24 hours enough ?. Arch Intern Med 1990;150:296-301.*
26) Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. *Hemodynamic regulation: lnvestigation by spectral analysis. Am J Physiol 1975;228:775-80.*
27) Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. *A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. Circ Res 1973;32:215-20.*